Aus der 1. Medizinischen Universitätsklinik zu Hamburg
Direktor: Professor Dr. Berg

Reststickstoffanstieg bei Salzverarmung auch ohne Wasserverlust und Eiweißzerfall

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

THAU-KIE WONG
aus Canton, China

Hamburg 1937

1. Berichterstatter: Dozent Dr. med. habil. Engel
2. Berichterstatter: Professor Dr. Berg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

DRUCK: A. PREILIPPER, WERKE UND DISSERTATIONEN / HAMBURG 11

EINLEITUNG.

Der chloroprive Zustand ist vom Kliniker besonders gefürchtet. Nach häufigem Erbrechen, nach heftigen Durchfällen oder profusen Schweißausbrüchen kann es zur Chlor- bzw. Natriumverarmung im Körper kommen, die zu bedrohlichen Wasserverlusten und Versagen des Kreislaufes führt. Im Tierexperiment hat man solche Zustände beobachten können bei künstlichem Ileus, nach Apomorphingabe mit Histamininjektion (Ambard, Stahl, Kuhlmann; Glaß), nach Mineralentziehung durch intraperitoneale Glukosegaben (Kerpel-Fronius; Parkins, Taylor und Swingle) und bei den durch Entziehung von Pankreassaft hervorgerufenen Durchfällen (Pawlow; Camble und Mc Iver). Allen diesen Methoden ist gemeinsam, daß nicht nur ein Salzverlust stattfindet, sondern auch ein erheblicher Wasserverlust. Blum hat besonders auf eine wichtige Folge der Salzverarmung aufmerksam gemacht: „Azotémie par manque de sel."

Der Rest-N-Anstieg wurde zunächst als kompensatorischer Vorgang zur Erhaltung des osmotischen Gleichgewichtes im Blut aufgefaßt. Aber schon bald zeigte es sich, daß diese Deutung nicht zutreffen konnte. Es gibt verschiedene Theorien, um das Ansteigen des Rest-N im Blut bei Salzmangelzuständen zu erklären:

1. Rest-N-Anstieg durch Veränderung der Osmose.

Blum beobachtet nach Abklingen des diabetischen Komas mitunter Harnstofferhöhung, die sowohl durch NaCl als auch durch $NaHCO_3$-Verabreichung zum Schwinden gebracht werden konnte. Da beide Salze sich als wirksam erwiesen, dachte Blum, daß hier eine allgemeine Salzwirkung osmotischer Natur vorliegt. Die durch Salzmangel herbeigeführte Herabsetzung der osmotischen Konzentration sollte durch Harnstofferhöhung kompensiert werden. Letztere verschwindet, wenn das osmotische Defizit durch ein anderes Salz ersetzt wird.

Ebenso verblüffend ist der Erfolg von Kochsalzinfusionen bei Hypochlorämien nach Operationen (Chabanier und Lobo-Onell). Dieser Anschauung konnte entgegengehalten werden, einmal, daß Gefrierpunktserniedrigungen bis —0,42° im Serum von Säuglingen vorkommen, ohne daß ein Rest-N-Anstieg zu beobachten war (Kerpel-Fronius). Zweitens konnte bei chloropriver Urämie nicht Harnstoffanstieg für das osmotische Gleichgewicht als Regulator für den Ausfall von NaCl angesehen werden, weil keine strikte Parallelität feststellbar war und die Molekülgröße zu ungleich ist.

2. Rest-N-Anstieg durch Entwässerung des Körpers.

Eine andere Deutung ist dann gegeben, wenn durch extreme Flüssigkeitsabgabe (Erbrechen, Durchfälle) nicht genügend Transportmittel zur Verfügung stehen. Dadurch stockt der Abtransport der Stickstoffschlacken. Es kommt zur Kreislaufstörung; das Herz läuft sozusagen leer. Ein genügender Austausch zwischen Blut und Gewebe ist nicht mehr möglich. Ähnliches beobachtet man bei Kreislaufdekompensation aus anderen Gründen.

3. Rest-N-Anstieg durch vermehrten Eiweißzerfall.

Die Flüssigkeitsverarmung führt ferner zur Gewebsschädigung. Es kann zur Gewebseinschmelzung kommen und damit zum Eiweißzerfall. Mit dem Eiweißzerfall ist eine neue Quelle für erhöhten Rest-N im Blut gegeben. Füllt man die Depots wieder mit physiologischer Kochsalzlösung auf, so hört der Gewebszerfall sofort auf. Chabanier nennt das Chlor geradezu eine „Bremse" für den Eiweißzerfall. Glaß fand bei experimenteller fortgesetzter Entziehung von Magensaft gleichfalls stark vermehrten Eiweißzerfall. Nach erfolgreicher Bekämpfung der Salzmangel-Azotämie durch Salztherapie werden stets hohe Stickstoffmengen ausgeschieden. Daß vermehrter Eiweißzerfall im Salzmangelzustande stattfindet, kann auf Grund der Stickstoffbilanzen in Tierexperimenten nicht bezweifelt werden.

4. Rest-N-Anstieg durch anatomische Nierenschäden.

Außer dem vermehrten Anfall von stickstoffhaltigen Schlacken müssen wir aber auch eine Sekretionsstörung in den Nieren annehmen, denn bei gesunden Nieren müßte der Harnstoff viel schneller ausgeschieden werden. Früher haben *Brown, Rowntree,* in letzter Zeit *Büchner* und *Rohland* darauf aufmerksam gemacht, daß der Sublimatniere ähnliche Veränderungen mit Verkalkung und Obturation der Harnkanälchen bei Hypochlorämie auftreten. *Rohland* beobachtet solche Nierenveränderungen in 6 Fällen. Die unmittelbare Ursache der anatomischen Veränderungen wäre die Hypochlorämie, indem angenommen wird, daß das veränderte Ionenmilieu die Nierenzellen schädigt. Es handelt sich um schwere Nierenveränderungen, um eine förmliche Obturation der Harnkanälchen durch desquamierte, nekrotische, schnell verkalkende Epithelien. Die Kalkausfällung, schreibt Rohland, kommt nicht bloß bei Pylorusverschluß oder schwerem Durchfall Erwachsener vor, wie die Befunde *Glaserfelds* zeigen, auch sehr häufig bei an Darmkatarrh gestorbenen Säuglingen.

Nach Rohland darf von der pathogenetischen Einheit „hypochlorämischer Nephrose" gesprochen werden. Dem widerspricht aber, daß auch sehr schwere Hypochlorämie ohne Nierenkalk beobachtet wurde und der Zustand oftmals sehr schnell reversibel ist (Engel, McQuarrie und Kerpel-Fronius).

5. Rest-N-Anstieg durch funktionelle Nierenstörungen.

Engel war bei seinem Kranken zu der Anschauung gekommen, daß eine länger andauernde erhebliche Chlorverarmung im Blut und Gewebe eine allmählich sich entwickelnde reversible Nierenfunktionsstörung zur Folge habe. Dies ist die heute herrschende Anschauung der französischen Schule (Ambard). Sie nennen diesen Zustand „néphrite fonctionelle", aber in ganz anderer Bedeutung als „Nephritis" in unserem Sprachgebrauch. Die Auffassung ist die, daß die normale Ausscheidung des Harnstoffes an eine normale Blutchlorkonzentration gebunden ist. Im Tierexperiment begleiten die Salzmangelazotämie scheinbar konstant niedrige Harnstickstoffkonzentrationen (Ambard, Glaß, Kerpel-Fronius u. a.). *Chabanier* charakterisiert die funktionelle Nierenschädigung als einen Zustand der „relativen Oligurie". „Relative Oligurie" besteht in allen Fällen, in welchen die Wasserdiurese ungeachtet ihrer absoluten Größe, zur Eliminierung der totalen Menge des im Organismus gebildeten oder eingeführten Stickstoffes unzureichend ist. Der ziemlich enge Parallelismus zwischen sinkendem Chlor und steigendem Rest-N bei Brechzuständen, besonders auch in Tierexperimenten, nach Magensaftentziehung (van Caulaert und Manguio, Glaß u. a.) dient als Hauptstütze der Auffassung der Salzmangelazotämie als direkter Folge der Hypochlorämie.

Um einen experimentellen Beitrag zu dieser Frage des Rest-N-Anstiegs nach Kochsalzverarmung zu finden, habe ich auf Anregung von Engel eine Versuchsanordnung angewandt, die eine Chlor- und Natriumausschwemmung gewährleistet, bei gleichzeitiger Flüssigkeitsstauung. Führt man in kurzen, regelmäßigen Abständen Hypophysenhinterlappensubstanz zu (Tonephin oder Pitressin), so findet man eine abnorme Kalium-, Natrium- und Chlorausschwemmung, die auch während der Diuresehemmung zu einer negativen Bilanz im Mineralhaushalt führen kann. Die Ausscheidung von Calcium, Magnesium, Phosphor, Schwefel und Stickstoff bleibt weitgehend unbeeinflußt (McQuarrie, Engel und Ziegler). Dies wurde bestätigt bei der Analyse des Mineralhaushaltes im Pitressintest von McQuarrie. Die Frage war, ob sich so ein Rest-N-Anstieg ohne Exsiccose und ohne Eiweißeinschmelzung erzielen läßt.

VERSUCHSANORDNUNG UND METHODIK.

Im Tierversuch ist also eine Chlor- und Natriumarmut des Körpers herbeizuführen, die dadurch erreicht werden kann, daß mittels Injektion von Tonephin Chlor und Natrium ausgeschwemmt wird. Dieser Vorgang wird durch die Verabreichung von salzarmer Kost unterstützt. Beschleunigt werden kann die Salzausschwemmung durch Salyrgandiurese. Gleichzeitig läßt sich dabei gegebenenfalls die Wirkung der Wasserentziehung studieren. Zum Versuch habe ich einen gesunden, auffallend ruhigen Hund verwandt, der in einen Stoffwechselkäfig gesetzt wurde. Der Hund erhielt täglich zweimal 600 g Futter, daß aus 400 g Pferdehackfleisch, 65 g Reis, 35 g Trauben-

zucker, 20 g Öl, 60 g Ei, dazu 500 ccm Wasser, bestand. Diese Kost enthielt also in einer 12-Stundenportion etwa 15,2 g Stickstoff und etwa 1 Liter Flüssigkeit, einschließlich des Oxydationswassers. Vor der Fütterung wurde das Gewicht des Hundes festgestellt. Nur während der ersten beiden Tage des 1. Versuches war dem Hund anheimgestellt, nach Bedarf zu trinken. Als er nur wenig trank, wurde von da ab alle 12 Stunden 500 ccm destilliertes Wasser durch den Magenschlauch gegeben.

Versuch 1.

Nach 2 Tagen gleicher Nahrungszufuhr wurde um 8 Uhr 1 ccm Tonephin subkutan injiziert. Diese Injektion wurde nach jedesmal vierstündiger Pause den 3. und 4. Tag fortlaufend wiederholt. Außerdem wurde am 4. Tag um 8 Uhr und 20 Uhr je 1 ccm Salyrgan in 10 ccm 25prozentiger Traubenzuckerlösung intravenös gegeben; während des folgenden 5. Versuchstages erhielt der Hund nur um 8 Uhr 1 ccm Tonephin subkutan. Der Urin wurde zwölfstündig gesammelt und analysiert. Außerdem wurden Blutproben durch Venenpunktion entnommen.

Versuch 2.

Nach konstanter, salzarmer Kost wurde am 5. und 6. Versuchstag um 8 Uhr und 20 Uhr je 1 ccm Salyrgan intramuskulär injiziert, um die Salzausscheidung zu verstärken. Am 7. und 8. Tag wurde, wie beim Versuch 1, in Abständen von je 4 Stunden 1 ccm Tonephin subkutan gegeben. Endlich wurde am 9. und 10. Tag um 8 Uhr und 20 Uhr je 2 ccm Salyrgan verabfolgt zur schnelleren Diurese.

Der Urin wurde wieder, wie beim Versuch 1, zwölfstündig gesammelt und analysiert. Das Blut wurde beim 2. Versuch täglich einmal, um 8 Uhr, entnommen und analysiert. Für beide Versuche wurde derselbe Hund gewählt; er zeigte während der Versuchsperiode keinerlei Veränderung in seinem Verhalten.

Im Blut wurde Natrium nach D. M. Rourke, Journ. biol. chem. 78, 337 (1928), und Chlor nach Rappaport, Klin. Wochschr. 12, 1774 (1933), bestimmt. Die Feststellung des Gehaltes an Rest-N wurde nach Enteiweißung (Folin Wu) im Zeißschen Stufenphotometer vorgenommen (R. A. Cleghorn und L. Jendrassik, Biochem. Z. 274, 1889, 1934). Der Harn wurde ebenfalls nach der gleichen Methode auf Chlor und Natrium bestimmt, sowie der Stickstoffgehalt nach Kjeldahl.

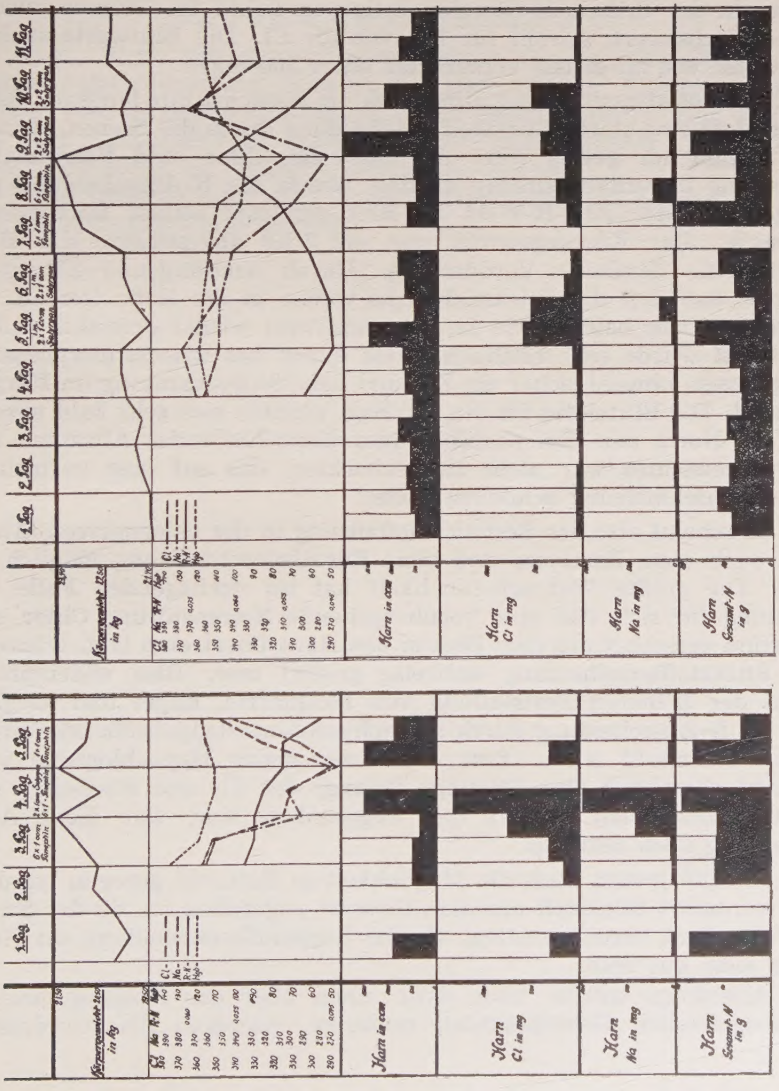
ERGEBNISSE.

1. Versuch. Am ersten Versuchstag wurde durch Tonephin eine Gewichtszunahme von 1½ kg erreicht. Natrium und Chlor wurden zunächst nicht vermehrt ausgeschieden. Entsprechend kam es nicht zum Anstieg der Rest-N-Werte im Blut. Zur besseren Salzausschwemmung haben wir daher am nächsten Tag zusätzlich Salyrgan gegeben. Daraufhin trat allmählich eine stärkere Diurese auf. Es wurden sehr reichlich Chlor, Natrium und Stickstoff ausgeschüttet. Dementsprechend sanken die Blutwerte für Cl und Na ab, gleich-

zeitig aber auch der Reststickstoff. Die Wasserausschwemmung war aber nicht so stark, daß das Anfangsgewicht unterschritten wurde.

Die Tonephinwirkung, nämlich die Diuresehemmung, gewann sehr bald wieder das Übergewicht. Wasser, Cl, Na wurden wieder retiniert. Die Blutwerte stiegen neu an. Das Körpergewicht erreichte einen zweiten Gipfel. Die Stickstoffausscheidung hielt jedoch an, der Reststickstoff fiel weiter ab. Nach Absetzen des Tonephins wurden Cl und Na wieder eingespart.

Im 2. Versuch ging ich so vor, daß nach einer gleichmäßigen Vorperiode mit kochsalzarmer Kost zunächst die Mineralverarmung durch Salyrgandiurese noch verstärkt werden sollte, bevor die Tonephinwirkung einsetzte. (Siehe Kurven.)



Diesmal machte sich bereits zu Beginn eine gewisse Knappheit des Organismus an Cl und Na bemerkbar, dadurch, daß der Harn relativ arm an beiden Elementen war. Die Nieren bemühten sich also einzusparen und mit den vorhandenen Mengen hauszuhalten. Der Blutspiegel für Na und Cl, der stets in physiologischen Grenzen verteidigt wird, war normal. In zweitägiger Salyrgandiurese wurde reichlich Chlor ausgeschwemmt, auch Natrium war vermehrt im Harn. Die Diurese war nicht so stark, daß eine Bluteindickung erfolgte (siehe Hämoglobinkurve). Die Blutwerte für N, Cl, Na, Hgb. blieben ungefähr gleich.

Als dann die Tonephineinwirkung in vierstündigen Gaben einsetzte, wurde zunächst in einer 12-Stundenportion kein Harn entleert. In der dritten 12-Stundenportion erreichte die Diurese wieder einen Höchstwert, sowohl für Na, wie für Cl. Die Blutwerte sanken ab, Chlor wie im ersten Versuch bis unter 300 mg%.

Der Reststickstoff stieg allmählich an, zunächst nur langsam, denn es erfolgte eine starke Stickstoffausscheidung durch die Nieren, obwohl die Menge nur gering war. Als dann die Chlor- und Natriumausscheidung unverhältnismäßig anstieg, wurde die N-Ausscheidung geringer und der Rest-N-Wert im Blut erreichte seinen Höchstwert: 69 mg%. Das Körpergewicht war um 2 kg angestiegen, das Blut zeigte eine deutliche Verdünnung. Durch nachfolgende Salyrgandiurese ließ sich der Stickstoff nicht weiter in die Höhe treiben, im Gegenteil, sehr bald wurde der Ausgangswert wieder erreicht. Außer Stickstoff wurde sehr reichlich Chlor durch das Quecksilberpräparat mitgerissen, obwohl sicher ein Zustand der Chlorverarmung im Körper bestand. Die Blutwerte für Na, Cl. Hgb. spielten sich sehr bald wieder um die Norm ein. Ein nachfolgendes überschießendes Absinken des Körpergewichtes war nicht zu beobachten, das auf eine vermehrte Eiweißeinschmelzung schließen ließe.

Es scheint also der Reststickstoffanstieg in der chloropriven Situation auch ohne Exsiccose und ohne Eiweißeinschmelzung möglich zu sein. Die größte Wahrscheinlichkeit hat im vorliegenden Falle die Deutung für sich, daß eine vorübergehende Nierenstörung Chlor und Natrium vermehrt aus dem Blut in den Harn übertreten läßt, während die Stickstoffausscheidung teilweise gestört war. Dies widerspricht nicht der früheren Feststellung von McQuarrie, Engel und Ziegler, daß die N-Ausscheidung durch Hypophysenhinterlappensubstanz direkt nicht beeinflußt wird. Erst die zunehmende Hypochlorämie verursacht allmählich eine Störung. Solange der Cl- und Na-Gehalt des Blutes noch nicht längere Zeit abgesunken war, war die N-Ausscheidung noch sehr gut.

Es muß jedoch auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß vermehrt Stickstoff aus dem Gewebe angefallen ist, da der Stickstoff im Blut bereits anstieg, als die Stickstoffausscheidung im Harn noch sehr gut war.

Allerdings müßte man dann einen über das Ausgangsgewicht hinausgehenden Gewichtsabfall erwarten, nachdem die Antidiurese

des Hypophysenhinterlappenpräparates durchbrochen ist. Die wahrscheinlichste Deutung ist, daß eine vorübergehende Nierenfunktionsstörung die schnelle Ausscheidung des Rest-N verhindert hat.

Ob es sich dabei um eine direkte Einwirkung des Hypophysenhinterlappenhormons handelt oder um eine indirekte Nierenschädigung durch Chloropenie, läßt sich durch diese Versuchsanordnung nicht beweisen. Letztere Möglichkeit hat aber auf Grund früherer Versuche mehr Wahrscheinlichkeit für sich. Dafür spricht auch die Tatsache, daß im 1. Versuch kein Rest-N-Anstieg erreicht wurde. Der Körper war noch nicht an Salzen verarmt.

Welche Rolle Chlor, welche Rolle Natrium dabei spielen, läßt sich noch nicht voneinander trennen.

ZUSAMMENFASSUNG.

Durch Hypophysenhinterlappensubstanz läßt sich eine Chlor- und Natriumausschwemmung erzielen bei gleichzeitiger Wasserretention. Benutzt man diese Einwirkung bei einem chlorverarmten Tier, so läßt sich auch im Zustand der Wasserretention nach weiterer Cl- und Na-Ausschwemmung ein Rest-N-Anstieg beobachten.

Diese Tatsache wird auf eine durch Hypochlorämie hervorgerufene Nierenfunktionsstörung bezogen.

LITERATUR.

Ambard, Stahl und *Kuhlmann:* Etude Experimentale De La Dechloruration. Ann. de Medicine 38, 46 (1935).

Blum et van Caulaert: Le rôle du sel dans les néphrites. Paris, Masson et Co., 1931.

Chabanier und Lobo-Onell: Hypochlorémie et Accidents Post-operatoires. Paris, Masson et Co., 1934.

Camble and McIver: Body fluid changes due to continued loss of the extrarenal secretion of the pancreas. J. of exper. med. 48, 85 (1928).

Engel: Klin. Wochschr. 1936, S. 1071.

Glatzel: Med. Welt (1937), S. 103.

Glaß: Untersuchung über die experimentelle Chlorverarmung, ihre Folgen und die Ursache des Dechlorurationstodes. Z. Exper. Med. 82, 776 (1932).

Kerpel-Fronius: Zusammenfassung in: Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde 51, 633 (1937).

McQuarrie: Journal of clin. Invest. 10, 915 (1931).

McQuarrie, Engel, Ziegler: Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 173, 248 (1933).

McQuarrie und Wipple: Journal of exp. Med. 29, 397 (1919).

Mc Cance: Medical problems in mineral metabolism Lancet 1936, 643, 704, 765, 823 (1936).

Parkins, Taylor, Swingle: A comparative study of sodium, chloride and blood pressure changes induced by adrenal insufficiency, trauma and intraperitoneal administration of Glucose. Amer. Journ. of physiol. 112, 581 (1935).

Pawlow: The work of the digestive glands. London, Griffen et Co., (1902).

Rohland: Über hypochloraemische Nephrose. Klin. Wochschr. 1825 (1936).

LEBENSLAUF.

Am 16. September 1907 wurde ich als zweiter Sohn des Kaufmanns Su-Nam Wong und seiner Ehefrau Nam in Canton, Provinz, China, geboren.

Nach Besuch der Volksschule in meinem Heimatort kam ich im Jahre 1921 in das Lo Yu Gymnasium zu Canton, das ich im Jahre 1926 absolvierte.

Ich studierte vom Sommer 1927 an der Medizinischen Fakultät der Tung-chi-Universität zu Shanghai. Ich legte die ärztliche Staatsprüfung im Jahre 1932 ab. Darauf habe ich ein volles Jahr an den verschiedenen Stationen des Paulun-Hospitals praktiziert. Nach dieser Zeit habe ich mich als praktischer Arzt in Batavia (Java) niedergelassen.

Im Jahre 1936 kam ich nach Deutschland. Von September bis November 1936 habe ich an dem Kursus über Tropenhygiene und Tropenmedizin des Institutes für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg, teilgenommen und die Abschlußprüfung dieses Kurses bestanden.

Thau-Kie Wong.